

KẾT QUẢ HÓA TRỊ TÂN HỖ TRỢ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM CÒN MỒ ĐƯỢC

Nguyễn Thị Minh Chí¹, Bùi Thanh Tình¹, Lê Trung Quân¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hóa trị tân hỗ trợ ung thư vú giúp giảm giai đoạn bướu tại chỗ, giảm độ rộng phẫu thuật. Cải thiện sống còn khi đạt được đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả, cắt ngang. Tiêu chuẩn chọn bệnh: UTV giai đoạn T1-3, N0-1, M0 được hóa trị tân hỗ trợ. Loại trừ các trường hợp ung thư vú tại chỗ hoặc đã điều trị trước đó.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là 46; kích thước bướu trung bình 5,3 cm với tỉ lệ T2-T3 tương đương nhau 49,5%, đa số là carcinoma ống tuyến vú dạng NOS (97%) và grad 2 (84,8%). Phân nhóm sinh HER-2 dương tính là 38,4%, nhóm nội tiết dương tính 53,5% và có 20,8% nhóm tam âm. Phác đồ hóa trị: 100% trường hợp có Taxane, phác đồ có anthacyline chiếm 97,2%, có 18/38 (47,4%) bệnh nhân có Her-2 dương tính được dùng Trastuzumab. Tỷ lệ đáp ứng pCR trên bướu và hạch là 32,3%. Đáp ứng pCR tại bướu là 35,4%, tỷ lệ chuyển hạch dương tính sang âm tính là 23/52 (44,2%). Thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ đạt pCR cao hơn nhóm nội tiết dương tính và khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P=0.002$. Phẫu thuật sau hóa tân hỗ trợ: phẫu thuật bảo tồn vú trong 40,2%, đoạn nhũ

tiết kiem da - tái tạo vú tức thì chiếm 12,1% (tất cả bằng vật da cơ lưng rộng). Tỷ lệ hạch di căn trước mổ là (52/99 ca) 52,5% và sau mổ là (29/99 ca) 29,2%. Hạch chuyển âm tính là (23/52) 44,2%. Có (28/99) 28,1% được sinh thiết hạch lymphatic sau hóa trị tân hỗ trợ. Có 92,4% bệnh nhân được xạ trị bổ túc và 53,5% điều trị nội tiết hỗ trợ sau mổ.

Kết luận: Hóa trị tân hỗ trợ giúp giảm giai đoạn tại chỗ, tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn và tạo hình vú. Tình trạng nội tiết có mối tương quan với tỷ lệ đạt đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR).

Từ khóa: Hóa trị tân hỗ trợ, ung thư vú, đáp ứng bệnh học toàn toàn (pCR)

SUMMARY

THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer was used to downstage tumors to facilitate breast-conserving surgery.

Methods: A descriptive retrospective study of 99 breast cancer patients at Da Nang Oncology Hospital from January 2017 to December 2021. Patients diagnosed with locally advanced breast cancer cT1-3N1M0. Exclude cases of Ductal carcinoma in situ from breast or previously treated.

Results: The average age is 46; The average tumor size was 5.3 cm with the T2-T3 ratio equivalent to 49.5%, most of which were NOS (97%) and grade 2 (84.8%). The HER-2-positive subgroup was 38.4%, the endocrine-positive

¹Khoa Ngoại 3 - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thanh Tình

SĐT: 0989500972

Email: dr.thanhtinh.ubdn@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

group was 53.5%, and there were 20.8% of the triple-negative group. Chemotherapy regimen: 100% of cases had Taxane, anthracycline regimen accounted for 97.2%, 18/38 (47.4%) patients with Her-2 positive received Trastuzumab. The pCR response rate on tumors and lymph nodes was 32.3%. The pCR response at the tumor was 35.4%, and the rate of positive to negative lymph node conversion was 23/52 (44.2%). The endocrine receptor negative had a higher rate of achieving pCR than the positive endocrine group and the difference was statistically significant with $P=0.002$. Surgery after neo-adjuvant chemotherapy: breast-conserving surgery in 40.2%, skin-sparing mastectomy- immediately breast reconstruction in 12.1% (all with LD flap). The rate of lymph node metastasis before surgery was (52/99 cases) 52.5% and after surgery was (29/99 cases) 29.2%. Negative lymph node transfer was (23/52) 44.2%. There were (28/99) 28.1% of patients had sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. There were 92.4% of patients receiving adjuvant radiation therapy and 53.5% adjuvant endocrine therapy after surgery.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy helps to downstaging tumors to facilitate breast-conserving surgery. Hormone receptor status is correlated with the rate of complete pathological response (pCR).

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, Breast cancer, pathologic complete response

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị tân hỗ trợ hay điều trị trước phẫu thuật đã được sử dụng trong 2 thập kỷ qua để giảm giai đoạn ung thư vú tiến triển tại chỗ, chuyển từ không mổ được thành mổ được và có thể bảo tồn thay vì đoạn nhũ [8], [10].

Chọn lựa phác đồ điều trị tương tự như hóa trị bổ trợ, hóa trị tân bổ trợ đạt đáp ứng lâm sàng 60-90%, đáp ứng trên giải phẫu bệnh khoảng 10-30% [4], [5].

Ngoài ra, Điều trị tân bổ trợ còn cho phép tiên lượng và điều trị theo cá thể sau khi phẫu thuật. Như thêm Capecitabine ở nhóm Tam âm trong nghiên cứu TAILORx và Thêm T-DM1 trong nhóm Her2 dương tính trong nghiên cứu KATHERINE có thể cải thiện kết quả điều trị.

Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng chưa có công trình nghiên cứu nào về đề tài này vì vậy Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu sau:

1. *Xác định tỉ lệ đáp ứng mô bệnh học của hóa trị tân bổ trợ và tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn.*
2. *Xác định các yếu tố liên quan với đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR).*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

2.1.1. Tiêu chí chọn mẫu:

Bệnh nhân được chẩn đoán UTV giai đoạn T1-3N0-1M0 được điều trị hóa trị tân hỗ trợ tại BVUB Đà Nẵng từ 01/2017 đến 12/2021

2.1.2. Tiêu chí loại trừ:

- Carcinôm tuyến vú tại chỗ.
- Bệnh đã được chẩn đoán và điều trị trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu mô tả cắt ngang.

2.3. Xử lý số liệu:

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

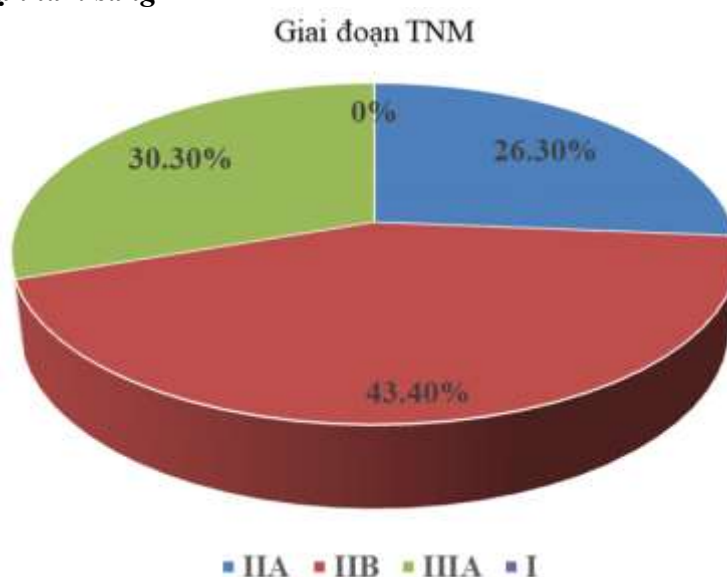
3.1.1. Đặc điểm về tuổi

Bảng 0.1. Đặc điểm tuổi

Tuổi	Số ca	Tỷ lệ (%)
≥ 35 tuổi	88	88.9
< 35 tuổi	11	11.1

Nhận xét: Tuổi trung bình $45,96 \pm 8,78$, phần lớn là ≥ 35 tuổi chiếm tỷ lệ 88,9%

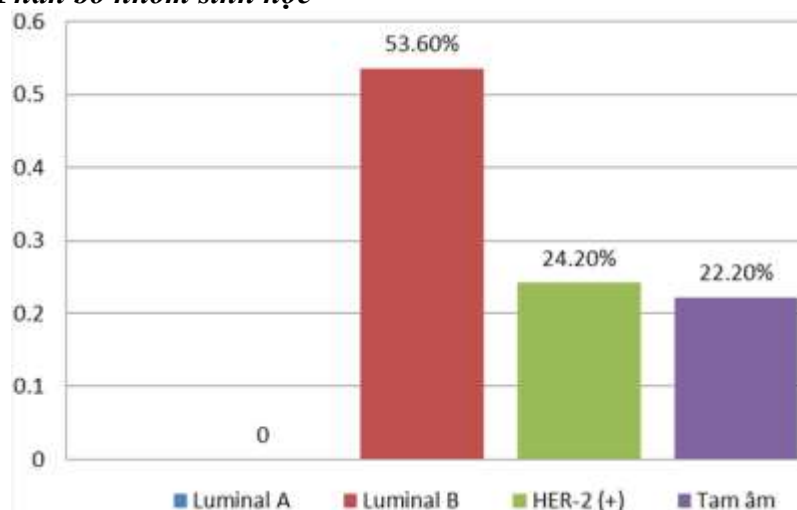
3.1.2. Giai đoạn lâm sàng



Biểu đồ 3.1: Giai đoạn lâm sàng

Nhận xét: Phần lớn là giai đoạn IIB-IIIA chiếm tỷ lệ 73,7%

3.1.3. Các Phân bố nhóm sinh học



Biểu đồ 3.2. Phân bố các nhóm sinh học

Nhận xét: Nhóm Luminal B chiếm 53,6%, tam âm chiếm 22,2%

3.2. Kết quả hóa trị tân hỗ trợ

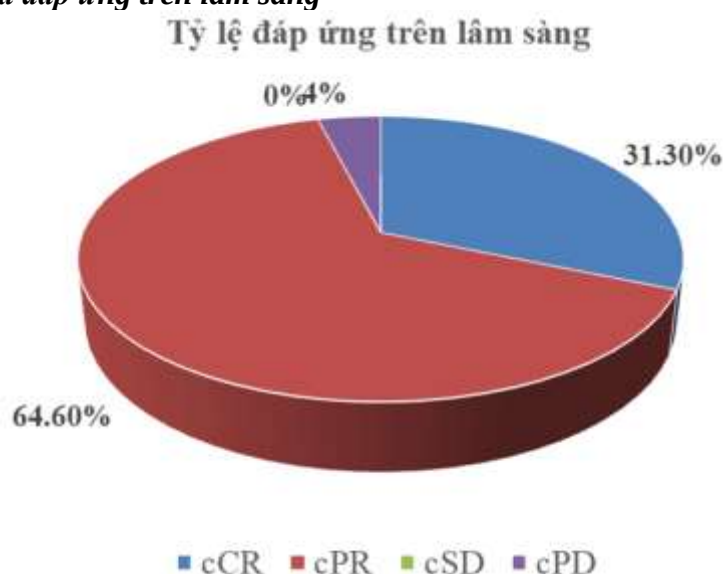
3.2.1. Phác đồ điều trị hóa trị tân hỗ trợ.

Bảng 0.2. Phác đồ hoá trị tân hỗ trợ

Phác đồ hoá trị	Phân nhóm	Số ca	Tỷ lệ (%)
Nhóm Her2(-) N=61	Có Anthacyline	59	96.7
	Không Anthacyline	2	3.3
Nhóm Her(+) N=38	Có kháng Her2	18	47.4
	Không có kháng Her2	20	52.6

Nhận xét: Nhóm Her2(-) phác đồ hoá trị kết hợp chiếm 96.7%. Nhóm Her2(+): Phác đồ có sử dụng kháng Her2 47,4%

3.2.2. Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng



Biểu đồ 3.3. Đáp ứng lâm sàng

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần chiếm chủ yếu với 96%

3.2.3. Kết quả phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ

Bảng 0.3. Lựa chọn phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ

Đặc điểm điều trị	Lựa chọn	Số ca	Tỷ lệ(%)
Phương pháp phẫu thuật	Đoạn nhũ	47	47.5
	Bảo tồn	40	40.4
	Tái tạo	12	12.1
Xử lý hạch nách	Nạo hạch nách	71	71.7
	Sinh thiết hạch gác	28	28.3
Đặt clip đánh dấu	Có	84	84.8
	Không	15	15.2

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều được phẫu thuật sau hóa trị tân hỗ trợ với tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn chiếm 40.4%, Tái tạo vú 12,1%. Về xử lý hạch gác, có 28,3% được sinh thiết hạch nách gác, Nạo hạch nách là chủ yếu với 71.7%

3.2.4. Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học**Bảng 0.4. Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học**

Đặc điểm	Phân nhóm	Số ca	Tỷ lệ (%)
Tại bướu	pCR	35	35.4
	pINV	64	64.6
Tại hạch	pCR	70	70.7
	pINV	29	29.3
Tại bướu và hạch	pCR	32	32.3
	pINV	67	67.7

Nhận xét: Tỷ lệ đạt pCR tại bướu là 35,4%, đạt pCR toàn bộ là 32 ca, chiếm tỷ lệ 32.3%. Hạch chuyển dương sang âm trong 23/52 (44,2%)

3.2.5. Mối liên quan giữa đáp ứng bệnh học và đặc điểm mô bệnh học**Bảng 0.5. Mối liên quan giữa đáp ứng bệnh học với đặc điểm mô bệnh học**

Yếu tố	Phân nhóm	pCR(Hạch và bướu)		p (phép kiểm)
		Có	Không	
Grad mô học	Grad 1-2	26	58	0.759
	Grad 3	5	7	
Thụ thể nội tiết	Dương tính	10	43	0.002
	Âm tính	22	24	
HER-2	Dương tính	15	23	0.164
	Âm tính	17	44	

Nhận xét: Tỷ lệ đạt pCR ở nhóm nội tiết âm tính 47,8% cao hơn nhóm nội tiết dương tính 18,9%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.002$.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đánh giá đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ**

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR) là một trong những yếu tố chính của các nghiên cứu trong điều trị tân hỗ trợ, vì

thể bước đầu đánh giá pCR có ý nghĩa quan trọng trong việc thực hiện tiếp tục những nghiên cứu kế tiếp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 31.3% trường hợp. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu khác (36-84%). Tuy nhiên, tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn về giải phẫu bệnh trong nghiên cứu này là 32.3% trường hợp cao hơn so một số tác giả (9-58%).

Bảng 4.1: So sánh kết quả của hóa trị tân hỗ trợ với y văn

Tác giả (năm)	Đặc điểm bệnh	Số ca	cCR (%)	pCR (%)
Bonadonna(1998) [1]	$T \geq 2,5$ cm, N0-2	536	76	16
Smith (1993) [11]	T trung vị 6 cm	84	69-84	17-58
Fisher NSABP- B-18 [3]	T1-3, N0-1	1523	36	9
NC này	T1-3, N0-1	99	31.3	32.3

4.2. Mối tương quan giữa tình trạng Her2 và tỷ lệ đạt pCR

Đối với bệnh nhân nhóm HER-2 dương tính thì lâm sàng bệnh thường diễn tiến nhanh, xâm lấn và di căn sớm. Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên cũng cho thấy, nhóm Her2 dương tính có tỷ lệ đạt đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR) cao hơn so với các phân nhóm sinh học khác, ngay cả khi không có liệu pháp nhắm mục tiêu HER2 [2], [3]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ có trastuzumab chiếm 47.4% (18/38) trường hợp bệnh nhân có HER-2 dương tính. Tỷ lệ pCR chung trong nhóm Her2 dương tính là 39.47% (15/38) trường hợp cao hơn so với nhóm Her2 âm tính là 27.9% (17/61) trường hợp và khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0.164$

Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với các nghiên cứu khác về tỷ lệ đạt pCR trong nhóm Her2 (+) từ 31,7 % đến 43% và trong nhóm Her2 (-) từ 15,7% đến 23%. [2],[6],[12].

4.3. Mối tương quan giữa tình trạng thụ thể nội tiết: và tỷ lệ đạt pCR

Theo y văn, thụ thể nội tiết dương đáp ứng kém với hóa trị tân hỗ trợ, nhưng thụ thể nội tiết âm có tỉ lệ đáp ứng pCR cao sau hóa trị tân hỗ trợ.

Từ kết quả của nghiên cứu này, tỉ lệ pCR cao ở nhóm thụ thể nội tiết âm hơn nhóm thụ thể nội tiết dương. Trong đó, pCR ở nhóm thụ thể nội tiết âm là 22/46 chiếm (47.8%), cao hơn nhóm thụ thể nội tiết dương 10/53 chiếm (18,8%) với $p=0,002$ cũng tương đồng các nghiên cứu và có ý nghĩa thống kê

Bảng 0.2: Thụ thể nội tiết và đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh pCR)

Tác giả	N	Phác đồ	% thụ thể âm tính	% pCR thụ thể âm tính	% pCR thụ thể (+)
Von Mickwitz (Geparduo) [12]	913	AD/AC-Docetaxel	26,3	22,8	6,2
Gianni & CS (ECTO) [13]	438	AP-CMF	38,2	42,2	11,6
Bear & CS (NSABP-B27) [2]	2411	AC so với AC-Docetaxel	32	16,7	8,3
Von Mickwitz (Gepartrio) [12]	286	DAC/DAC-NA	31,9	36,6	10,1
NC này	99	AC-Docetaxel	46.5	47.8	18.8

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 99 bệnh nhân hóa trị tân hỗ trợ ung thư vú còn mổ được tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu:

Tuổi trung bình là 46; kích thước bướu trung bình 5.3 cm, nhóm HER-2 dương tính là 38.4% và nhóm nội tiết dương tính 53.5%.

2. Đáp ứng hóa trị tân hỗ trợ:

- Tỷ lệ đáp ứng pCR trên bướu và hạch là 32,3%. Đáp ứng pCR tại bướu là 35,4%, tỷ lệ chuyển hạch dương tính sang âm tính là 23/52 (44,2%).

- Thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ đạt pCR cao hơn nhóm nội tiết dương tính và khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P=0.002$

3. Các phương pháp điều trị sau hóa trị tân hỗ trợ:

- Phẫu thuật bảo tồn vú trong 40,2%, đoạn nhũ tiết kiệm da - tái tạo vú tức thì chiếm 12,1%. Có (28/99) 28,1% được sinh thiết hạch lymphatic.

- Có 92,4% bệnh nhân được xạ trị bổ túc và 53,5% điều trị nội tiết hỗ trợ sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bonadonna G. et al. (1995)**, "Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer", *CA Cancer J Clin.* 45 (4), pp. 227-243..
2. **Esserman L. J. et al. (2012)**, "Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657", *J Clin Oncol.* 30 (26), pp. 3242-3249..
3. **Fisher B. et al. (1997)**, "Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18", *J Clin Oncol.* 15 (7), pp. 2483-2493..
4. **Kaufmann M. et al. (2006)**, "Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update", *J Clin Oncol.* 24 (12), pp. 1940-1949..
5. **Kaufmann M. et al. (2012)**, "Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer", *Ann Surg Oncol.* 19 (5), pp. 1508-1516..
6. **Mathew J. et al. (2009)**, "Primary endocrine therapy in locally advanced breast cancers--the Nottingham experience", *Breast Cancer Res Treat.* 113 (2), pp. 403-407..
7. **Mauri D. et al. (2005)**, "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis", *J Natl Cancer Inst.* 97 (3), pp. 188-194..
8. **Perloff M. et al. (1982)**, "Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer", *Arch Surg.* 117 (7), pp. 879-881..
9. **Rastogi P. et al. (2008)**, "Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27", *J Clin Oncol.* 26 (5), pp. 778-785..
10. **Schick P. et al. (1983)**, "Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer", *J Surg Oncol.* 22 (4), pp. 278-282..
11. **Smith I. C. et al. (2002)**, "Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel", *J Clin Oncol.* 20 (6), pp. 1456-1466..
12. **von Minckwitz G. et al. (2012)**, "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes", *J Clin Oncol.* 30 (15), pp. 1796-180
13. **Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. (2005)** "Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy", *Clin Cancer Res.* 11, pp. 8715.